



DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK  
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

# PATENTSCHRIFT 126 207

Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

Int Cl. 2

(11) 126 207. (44) 29.06.77 2(51) C 07 H 19/06  
(21) WP C 07 c / 193 702 (22) 02.07.76

- 
- (71) Akademie der Wissenschaften der DDR, Berlin, DL  
(72) Bärwolff, Dieter, Dr. Dipl.-Chem.; Langen, Peter, Prof. Dr. Dipl.-Biol., DL  
(73) siehe (72)  
(74) Akademie der Wissenschaften der DDR, Zentralinstitut für Molekularbiologie, AG Patent- und Neuererwesen, 1115 Berlin, Lindenberger Weg 70  
(54) Verfahren zur Herstellung von 5-Formyl-2'-desoxy-uridin und seinen Derivaten
- 

(57) Die Erfindung betrifft die Herstellung von 5-Formyl-2'-desoxy-uridin und seinen Derivaten. Diese Verbindungen sind neu und als potentielle Antimetabolite in der Medizin einsetzbar. Ziel der Erfindung ist die Entwicklung eines einfachen Verfahrens zur Herstellung dieser Verbindungen. Die Herstellung erfolgt erfindungsgemäß durch Hydrolyse von 5,5-Dibrommethyl-2'-desoxy-uridin in gepufferten basischen Lösungsmitteln, vorzugsweise Pyridin/H<sub>2</sub>O oder DMF/Na-acetat und gegebenenfalls unmittelbar anschließend weitere Umsetzung an der Aldehydgruppe. Die hergestellten Verbindungen 5-Formyl-2'-desoxyuridin, 5-Formaldoximyl-2'-desoxyuridin, 5-Formthiocsemicarbazonyl-2'-desoxyuridin und 5-Cyano-2'-desoxyuridin zeigen eine hohe Aktivität.

126 207  
126 207  
126 207  
126 207

(52) A9 141 66 76 4.0 7782

5 Seiten

BEST AVAILABLE COPY

126 207 -1-

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 5-Formyl-2'-desoxy-uridin und seinen Derivaten. Diese Verbindungen sind auf dem Gebiet der Medizin als potentielle Antimetabolite einsetzbar.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

5-Formyl-2'-desoxy-uridin ist durch Kondensation von Zucker und Base in geringen Ausbeuten hergestellt worden [M.P. Mertes, M.T. Shipchandler, J. Heterocycl. Chem. Bd. 8, S. 133 (1970)]. Seine Derivate sind bisher noch nicht bekannt.

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht darin, ein einfaches und technologisch gut zu realisierendes Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen zu entwickeln.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Erfindungsgemäß werden 5-Formyl-2'-desoxy-uridin und seine Derivate durch Hydrolyse von 5,5-Dibrommethyl-2'-desoxyuridin in gepufferten basischen Lösungsmitteln, vorzugsweise Pyridin/H<sub>2</sub>O oder DMF/Na-acetat, und gegebenenfalls unmittelbar anschließende weitere Umsetzung an der Aldehydgruppe hergestellt. Die OH-Gruppen am Zuckerrest werden vor der Umsetzung acyliert; die Acylgruppen können anschließend in an sich bekannter Weise wieder abgespalten werden.

Die Herstellung von 5-Formyl-2'-desoxy-uridin erfolgt zweckmäßig durch Umsetzung von 5,5-Dibrommethyl-3',5'-di-O-acetyl-2'-desoxy-uridin (I) mit 90%igem wässrigen Pyridin.

Die Herstellung von Derivaten des 5-Formyl-2'-desoxy-uridins, z.B. des Oxims, des Thiosemicarbazons, erfolgt durch Hydrolyse von I in DMF/Na-acetat unter Zusatz der entsprechenden Reagenzien, z.B. Hydroxylaminhydrochlorid, Thiosemicarbazid.

Erfindungsgemäß kann auch zunächst eine Isolierung von 5-Formyl-2'-desoxy-uridin und dann erst eine Umsetzung zum Derivat erfolgen. Auch eine weitere Veränderung der Derivate ist in an sich bekannter Weise durchführbar. So lässt sich das Cyano-Derivat vorteilhaft durch Wasserentzug aus dem Oxim mittels Acetanhydrid herstellen.

Die nach dem o.g. Verfahren hergestellten Verbindungen zeigen eine hohe virostatische und cytostatische Aktivität. Die Hemmwerte für eine 50%ige Hemmung der Vermehrung von Zellen in Kultur sind: 5-Formyl-2'-desoxyuridin:  $4 \times 10^{-4}$  M,  
5-Formthiosemicarbazonyl-2'-desoxyuridin:  $1 \times 10^{-5}$  M  
und 5-Cyano-2'-desoxyuridin:  $2 \times 10^{-5}$  M.

5-Formyl-2'-desoxyuridin zeigt eine Reduzierung des Virusertrages in vitro (Pseudorabies Virus) um 3 Größenordnungen bei  $1 \times 10^{-4}$  M.

Die Erfindung soll nachstehend an Beispielen näher erläutert werden.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1 5-Formyl-2'-desoxyuridin

4,8 g 5,5-Dibrommethyl-3',5'-di-O-acetyl-2'-desoxy-uridin (I) werden in 300 ml Pyridin mit 30 ml Wasser bei 0° hydrolysiert. Die Lösung wird im Vac. bei 30° zur Trockene eingeengt und der Rückstand über 200 g Kieselgel chromatographiert und fraktioniert (Laufmittel: Essigsäureäthylester).

Die aldehydhaltigen Fraktionen werden eingeengt und mit methanolischem Ammoniak entacyliert.

Der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert. Fp. 175°

Beispiel 2 5-Formaldoximyl-2'-desoxyuridin

4,8 g I werden in 20 ml DMF gelöst und mit 0,7 g Hydroxylamin-HCl und 2,7 g Natriumacetat unter Röhren und Kühlen versetzt. Eine Farbvertiefung (braun) zeigt den erfolgten Umsatz an. Die Lösung wird im Vac. bei 30° zur Trockene eingeengt und der Rückstand über 200 g Kieselgel chromatographiert und fraktioniert. Die oximhaltigen Fraktionen werden eingeengt und mit methanolischem Ammoniak entacyliert.

Rf 0,27 auf Merck HF Fertigplatten, 12/1/6

Essigester/Isopropanol/Wasser obere Phase als Laufmittel.

Beispiel 3 5-Formthiosemicarbazonyl-2'-desoxyuridin

4,8 g I werden in 20 ml DMF gelöst und mit einer Lösung von 0,91 g Thiosemicarbazid und 1,7 g Natriumacetat in 10 ml DMF unter Röhren und Kühlen versetzt.

Die Lösung wird im Vac. bei 30° zur Trockene eingeengt und über 200 g Kieselgel chromatographiert und fraktioniert. Die thiosemicarbazonylhaltigen Fraktionen werden eingeengt, mit methanolischem Ammoniak entacyliert und aus Äthanol umkristallisiert. Fp. 192°.

Beispiel 4 5-Cyano-2'-desoxyuridin

Die nach Beispiel 2 erhaltenen oximhaltigen Fraktionen werden vor dem Entacylieren mit 20 ml Acetanhydrid bei 60° behandelt. Nach Abdestillieren im Vac. bei 30° wird der Rückstand mit methanolischem Ammoniak entacyliert. Der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert. Fp. 175°.

Patentanspruch

Verfahren zur Herstellung von 5-Formyl-2'-desoxy-uridin und seinen Derivaten; dadurch gekennzeichnet, daß acyliertes 5,5-Dibrommethyl-2'-desoxy-uridin in gepufferten basischen Lösungsmitteln, vorzugsweise Pyridin/H<sub>2</sub>O oder DMF/Na-acetat hydrolysiert wird, ggf. unmittelbar anschließend weitere Umsetzungen an der Aldehydgruppe erfolgen und danach in an sich bekannter Weise entacyliert wird.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**